Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. G. Arnold

Untersuchungen über die von zentralnervösen α-Rezeptoren vermittelte Bradykardie bei Gabe von XYLOMETAZOLIN an narkotisierten Hunden unter besonderer Berücksichtigung des Zeitfaktors

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Jürgen Köhnke

1983

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jürgen Köhnke

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. med. T. H. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. med. G. Arnold

Korreferent
gez.: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0112

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

Methodik 2

Ergebnisse 5

Tabelle 7

Diskussion 13

Zusammenfassung 17

Literatur 22

Einleitung

Im Rahmen von Untersuchungen über die Wirkung von Imidazolinen auf α-Adrenorezeptoren führte die Gabe des α-Rezeptorenstimulators XYLOMETAZOLIN zu unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf das Auftreten einer Bradykardie.

Timmermans et al. (10,11) fanden nach intravenöser Gabe von Xylometazolin bei Ratten eine Abnahme der Herzfrequenz um mehr als 20% des Ausgangswertes ohne Änderung der Hämodynamik. Ähnliche Ergebnisse erhielten Mujić et al. (2) an Katzen mit ebenfalls nicht beeinflußten hämodynamischen Verhältnissen. Nach intravenöser Gabe von Xylometazolin zeigte sich eine Bradykardie mit Werten unter 90% des Kontrollwertes.

Walkenhorst et al. (14) fanden bei intravenöser Injektion von Xylometazolin einen Abfall der Herzfrequenz um 20% des Kontrollwertes. Diese Bradykardie konnte jedoch nicht über einen Blutdruckanstieg und dadurch bedingten Carotissinusreflex erklärt werden, da auch in zusätzlichen Untersuchungen mit experimentell konstant gehaltenem Blutdruck ein Absinken der Herzfrequenz zu beobachten war. Bei diesen Untersuchungen an narkotisierten Hunden mit und ohne konstant gehaltenem Blutdruck fehlen jedoch genaue Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Bradykardie sowie Hinweise auf die Möglichkeit eines über zentralnervöse α-Rezeptoren vermittelten negativ chronotropen Effektes.

Struyker Boudier et al. (8,9) vermuteten den Hypothalamus als möglichen Ort einer zentralnervösen α-adrenergen Wirkung von Imidazolinen. Nach einer stereotaktisch vorgenommenen Injektion von Xylometazolin in den Hypothalamus von Ratten konnte jedoch keine Bradykardie nachgewiesen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an narkotisierten Hunden unter variablen und konstant gehaltenen hämodynamischen Bedingungen eine Differenzierung der zentralnervösen, kardialen sowie peripheren α-Rezeptoren vorzunehmen. Um eine gewisse Aussage über den Wirkort machen zu können , wurde Xylometazolin einmal intravenös (V. femoralis) und zum anderen möglichst zentralnervös (A. carotis interna) appliziert und das besondere Augenmerk auf das zeitliche Auftreten einer Bradykardie gelegt. Um eine durch zu erwartende Blutdruckschwankungen bedingte Änderung der Herzfrequenz auszuschalten, wurde in einigen Fällen der arterielle Mitteldruck konstant gehalten.

Methodik

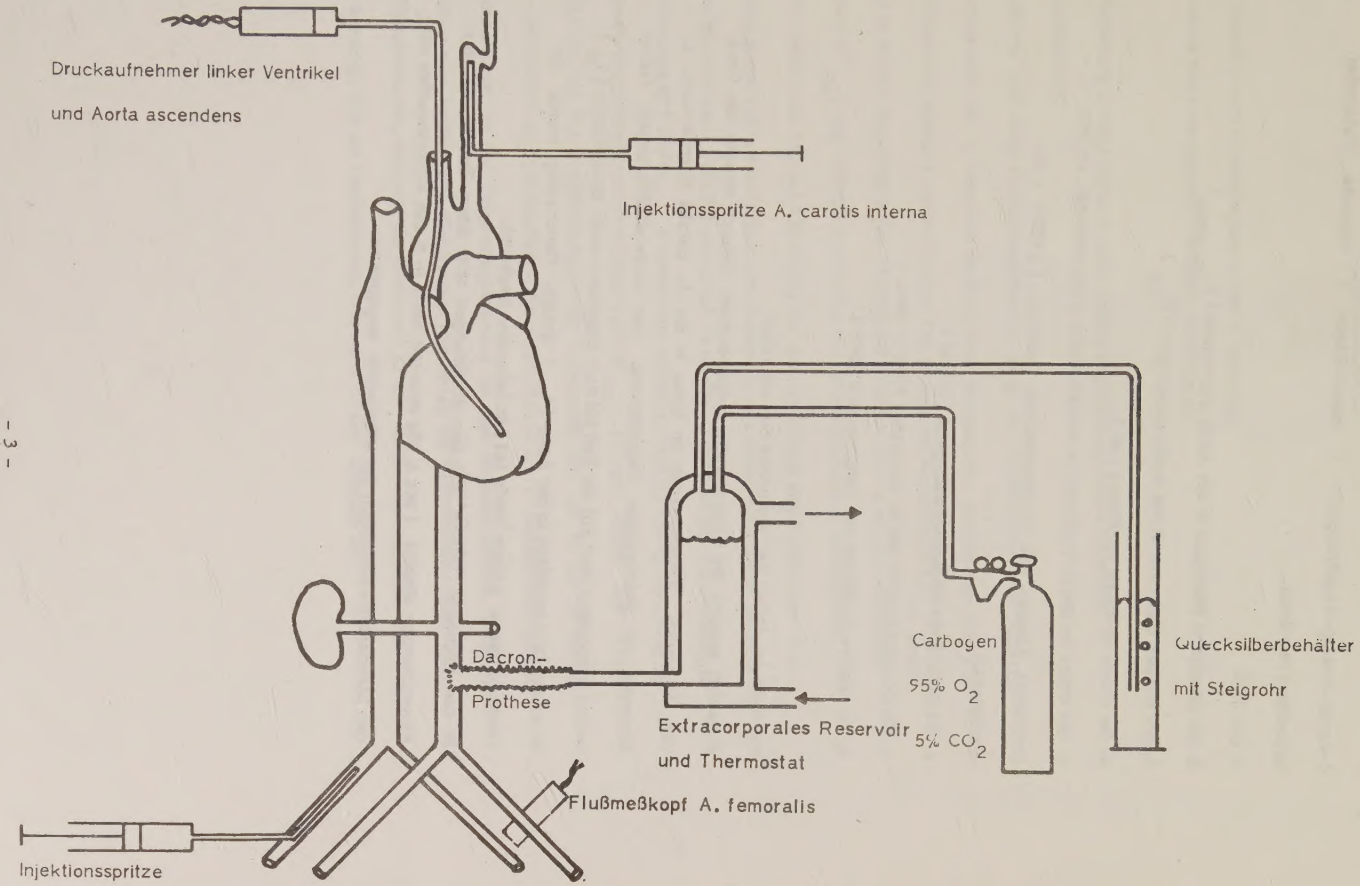
Die Experimente wurden an 9 mischrassigen Hunden beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 kg durchgeführt. Die Narkose der Tiere wurde mit Thiobutabarbital (Inactin R) eingeleitet und nach orotrachealer Intubation mit 50% O_2, 50% N_2O und 0,5 bis 1,5 Vol.% Halothan aufrechterhalten. Die Blutgerinnung wurde mit Gaben von 3 mg/kg Heparin i.v. aufgehoben.

Ein Doppeltipkatheter (Millar) wurde unter Röntgenkontrolle über die freipräparierte A. brachialis in den linken Ventrikel bzw. die Aorta ascendens vorgeschoben und diente der Messung des Druckes im linken Ventrikel (LVP) und in der Aorta ascendens ($P_{Ao.\ phas.}$). Die Durchblutung in der freipräparierten A. femoralis wurde mit einem elektromagnetischen Flußmeßkopf (Statham) bestimmt.

Die Bauchaorta wurde unterhalb des Abgangs der Nierenarterien retroperitoneal freipräpariert und durch eine End-zu-Seit-Anastomose über eine Dacron-Prothese mit einem extracorporalen, auf 37°C thermostatisierten Blutreservoir verbunden. Dieses war mit heparinisiertem Blut gefüllt und stand mit einem Windkessel in Verbindung. Dieser wiederum war mit Carbogen (95% O_2 + 5% CO_2) druckbeaufschlagt. Somit konnte über die Eintauchtiefe eines in Quecksilber eingetauchten Steigrohres der Druck im Blutreservoir und damit im arteriellen Gefäßsystem des Versuchstieres auf jeden gewünschten Wert eingestellt werden. (Abbildung 1)

Zur Injektion der verwendeten Substanz Xylometazolin wurde jeweils ein Katheter über die linke A. carotis interna unter Röntgenkontrolle und Kontrastmittelgabe bis zum Carotissyphon sowie in die rechte V. femoralis vorgeschoben. Das EKG wurde mittels Einstichelektroden von den Extremitäten abgeleitet.

Abbildung 1: Schematischer Versuchsaufbau



Nach Abschluß aller vorbereitenden Operationen wurden auf einem 8-Kanal-Analog-Registriergerät (Gould-Brush) folgende Parameter fortlaufend registriert:

1. das EKG
2. der phasische Blutdruck in der Aorta ascendens ($P_{Ao.\ phas.}$)
3. der mittlere Blutdruck in der Aorta ascendens ($\bar{P}_{Ao.}$)
4. der Druck im linken Ventrikel (LVP)
5. der Druck im linken Ventrikel, 5x empfindlicher aufgezeichnet, um ein genaueres Ablesen des enddiastolischen Druckes (LVEDP) zu ermöglichen
6. die Druckänderungsgeschwindigkeit (dP/dt)
7. die Durchblutung in der A. femoralis (Flow A. fem.)
8. die relative Änderung der Herzfrequenz (ΔHF)

Der zeitliche Ablauf des Versuches war wie folgt:

Zunächst wurden die Kontrollwerte aufgezeichnet. Danach erfogte die Gabe von 20 µg/kg Xylometazolin im Bolus in die A. carotis interna bzw. V. femoralis mit gleichzeitiger Registrierung der Meßwertänderungen. Dabei wurde besonderer Wert auf die Zeit bis zum Einsetzen einer Bradykardie (t_B) bzw. des Druckanstiegs in der Aorta (t_P) gelegt. Gleichzeitig wurde die Differenz dieser beiden Werte (Δt) in Sekunden bestimmt.

In der folgenden Tabelle und den Abbildungen sind diese Zeiten und ihre Abweichungen absolut (sec), alle anderen Werte in % des Kontrollwertes mit den Standardabweichungen der Mittelwerte angegeben.

Ergebnisse

1) Injektion von Xylometazolin in die V. femoralis

a) unter nicht konstantem mittlerem Aortendruck

Die Abbildung 2 zeigt anhand einer Originalregistrierung einen typischen Versuchsablauf.

Ausgehend von einer Kontrollregistrierung zeigt die Bolusinjektion von 20µg/kg Xylometazolin die V. femoralis deutlich eine Bradykardie, sichtbar an dem sich vergrößernden Abstand der R-Zacken. Der phasische Aortendruck ($P_{Ao.\ phas.}$) steigt in diesem Experiment von 110/90 auf 130/100 mmHg an, der Aortenmitteldruck ($\bar{P}_{Ao.}$) von 100 auf 115 mmHg. Der linksventrikuläre Spitzendruck (LVP) nimmt von 110 auf 130 mmHg zu. Bei der 5-fach empfindlicheren Aufzeichnung des LVP erkennt man eine Änderung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) von 5 auf 14 mmHg . Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dP/dt_{max.}$) nimmt von +1700 auf +1400 mmHg/sec. und die maximale Druckabfallgeschwindigkeit ($dP/dt_{min.}$) von -2000 auf -1500 mmHg/sec. ab. Die Durchblutung in der A.femoralis fällt von 75 auf 30 ml/min und - wie schon am EKG deutlich - die Herzfrequenz um 19 Schläge pro Minute. Hervorzuheben in der Originalregistrierung ist das unterschiedliche zeitliche Verhalten von Anstieg des Blutdruckes und Abfall der Herzfrequenz nach Gabe von Xylometazolin. Während der Blutdruck 22 sec. nach Gabe von Xylometazolin ansteigt, fällt die Herzfrequenz erst nach 27 sec. deutlich ab.

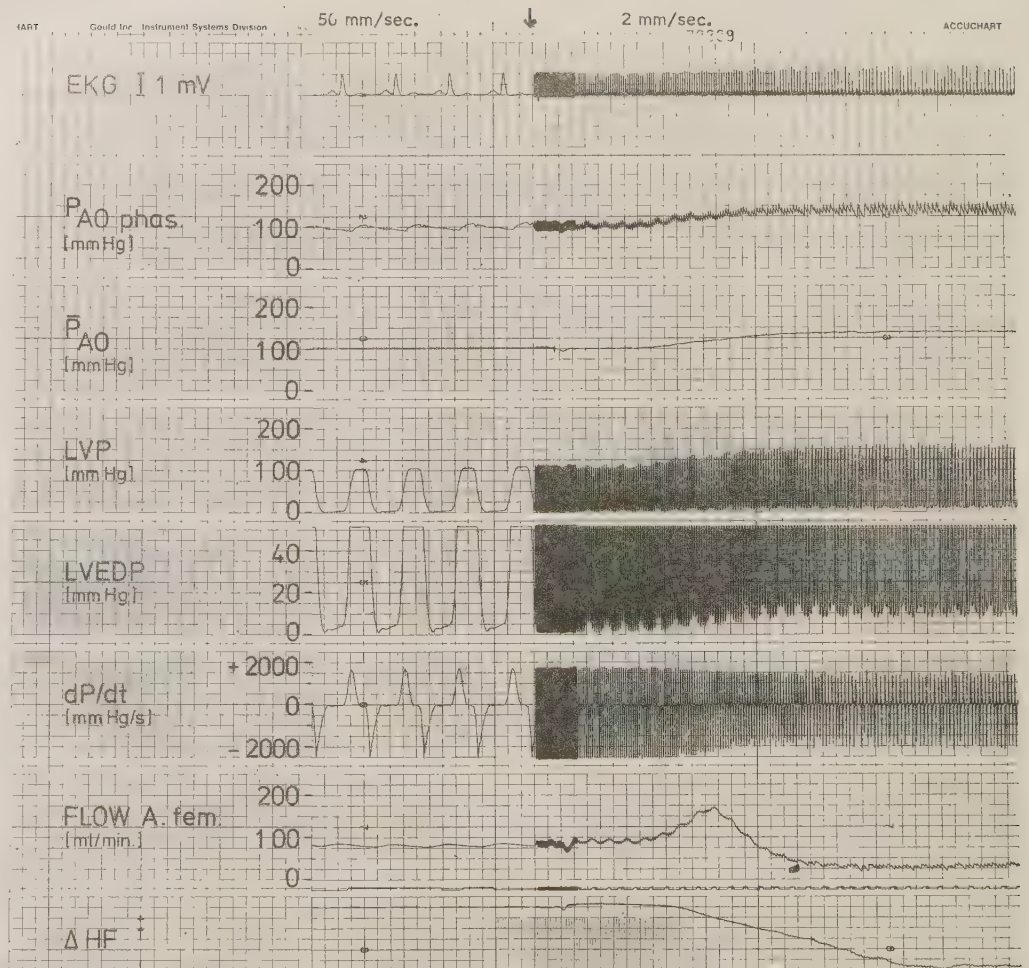


Abb.2:

Auszug aus einer Originalregistrierung Aortenmitteldruck unbeeinflußt, Injektion von 20 µg/kg Xylometazolin in die V. femoralis (↓)

Die Mittelwerte mit Standardabweichungen aus 7 Experimenten mit frei veränderlichem Aortenmitteldruck sind in der Tabelle zusammengestellt und werden durch die Abbildungen 6, 8 und 9 ergänzt. Eine intravenöse Bolusinjektion von 20 µg/kg Xylometazolin bewirkt eine Zunahme des linksventrikulären , des systolischen, des diastolischen und des mittleren Aortendruckes zwischen 17 und 22%. Gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme von $dP/dt_{max.}$ um ca. 16% (Abb.8). Die periphere Durchblutung in der A. femoralis sinkt um mehr als 50% (Abb.9). Die Herzfrequenz sinkt um ca. 14% ab. Während der Druckanstieg in der Aorta 16,0 $\pm$ 2,2 sec. nach Injektion auftritt, beträgt die Zeit bis zum Auftreten einer Bradykardie 24,7 $\pm$ 3,2 sec. Die Differenz Δt ist mit -8,7 $\pm$ 1,2 sec. nicht signifikant ($p<0.1$; Abb. 6).

b) unter konstantem mittlerem Aortendruck

Die Abbildung 3 zeigt die Hämodynamik in einem Versuch nach Injektion von 20 µg/kg Xylometazolin im Bolus in die V. femoralis, diesmal jedoch bei experimentell konstant gehaltenem mittlerem Aortendruck. Es kommt zu einer Verkleinerung der Blutdruckamplitude in der Aorta und zu einem leichten Abfall des linksventrikulären Systemdruckes und der Kontraktilitätsgröße $dP/dt_{max.}$. Die Durchblutung der A. femoralis sinkt von 140 auf 50 ml/min. ab. Auch die Herzfrequenz sinkt ab, und zwar 20 sec. nach Injektionsbeginn.

Die Mittelwerte aus den Versuchen mit konstantem Aortenmitteldruck sind aus der Tabelle sowie den Abbildungen 6, 8 und 9 ersichtlich. Es kommt zu einem leichten Blutdruckabfall des systolischen Aorten- und linksventrikulären Druckes von 4% und einem leichten Anstieg des diastolischen Aortendruckes um 4,8%. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit $dP/dt_{max.}$ sinkt um ca. 10% ab, ebenso die Durchblutung in der A. femoralis um 63%. Die Abnahme der Herzfrequenz beträgt 9% und tritt 26,6 $\pm$3,5 sec. nach Injektion auf, während der Druckabfall nach 17,0 $\pm$ 2,7 sec. zu beobachten ist. Die Differenz Δt beträgt in dieser Versuchsreihe - 9,6 $\pm$ 2,4 sec. und ist nicht signifikant.

	HF		LVP/P_{AO} syst.		P_{AO} diast.		$\bar{P}_{AO}$		LVEDP		dP/dt		Flow A. fem.		t_B		t_P		Δt		
$\bar{x}$	86.40	91.80	116.70	95.80	122.00	104.80	119.00	100.00	208.40	41.50	84.20	90.30	45.10	37.10	24.70	26.60	16.00	17.00	- 8.70	- 9.60	V. femoralis $\bar{P}_{AO}$ labil n = 7
m	6.50	4.30	13.60	3.30	8.00	2.10	11.00	0.00	44.60	35.90	6.50	4.10	22.80	15.50	8.40	9.40	5.90	7.00	3.30	6.40	V. femoralis $\bar{P}_{AO}$ constant n = 7
$\bar{m}$	2.50	1.60	5.20	1.30	3.00	0.80	4.10	0.00	16.90	13.60	2.50	1.60	8.60	5.90	3.20	3.50	2.20	2.70	1.20	2.40	
rel. F.	0.03	0.02	0.044	0.01	0.025	0.01	0.04	0.00	0.08	0.30	0.03	0.02	0.20	0.16	0.13	0.13	0.14	0.16	0.14	0.25	
Signif.															0.01		0.10		0.10		
$\bar{x}$	89.80	93.00	112.40	95.70	116.70	103.90	114.20	100.00	299.10	56.30	89.80	87.90	51.40	36.30	15.40	24.20	28.30	28.20	13.00	4.00	A. carotis $\bar{P}_{AO}$ labil n = 10
m	3.70	3.50	8.90	1.40	10.10	3.00	10.00	0.00	209.80	36.80	5.60	7.20	23.20	32.30	6.90	14.00	7.30	11.40	10.80	8.90	A. carotis $\bar{P}_{AO}$ constant n = 11
$\bar{m}$	1.20	1.10	2.80	0.40	3.20	0.90	3.20	0.00	66.30	11.10	1.80	2.20	7.30	9.70	2.20	4.20	2.30	3.40	3.40	2.70	
rel. F.	0.01	0.01	0.025	0.004	0.03	0.01	0.03	0.00	0.22	0.20	0.02	0.003	0.14	0.27	0.14	0.17	0.08	0.12	0.26	0.68	
Signif.															0.001		0.10		0.001		

% des Kontrollwertes

Angabe in Sekunden

Tabelle

Prozentuale Meßwertänderungen mit Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung des Einzelwertes (m) sowie des Mittelwertes ($\bar{m}$), relativem Fehler und Signifikanz

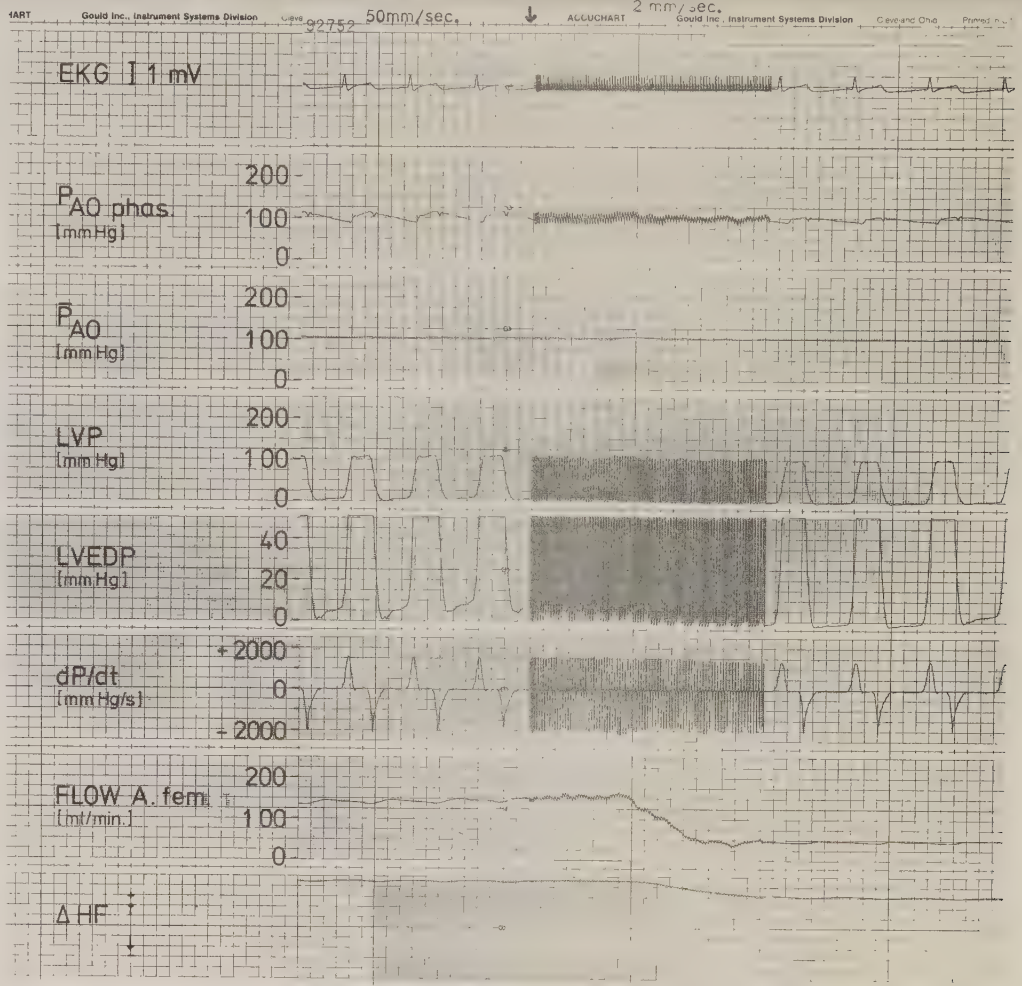
Abb.3:

Auszug aus einer Originalregistrierung

Aortenmitteldruck konstant, Injektion

von 20 µg/kg Xylometazolin in die

V. femoralis (↓)



2) Injektion von Xylometazolin in die A. carotis

a) bei nicht konstantem Aortenmitteldruck

Eine Bolusinjektion von 20 µg/kg Xylometazolin in die A. carotis führt zu einem geringen Druckanstieg in der Aorta und im linken Ventrikel und zu einer leichten Abnahme von $dP/dt_{max.}$. Es kommt auch hier zu einer Bradykardie, die jetzt aber bereits 10 sec. vor dem Druckanstieg auftritt (Abb. 4).

Im Mittel zeigen diese Experimente aus 10 Versuchen (Tabelle), daß die Gabe von 20 µg/kg Xylometazolin in die A. carotis zu einem Anstieg des systolischen, des diastolischen und des mittleren Aortendruckes sowie des linksventrikulären Systemdruckes zwischen 12 und 15% führt. Die Kontraktilitätsgröße $dP/dt_{max.}$ sinkt um 12% und die Durchblutung in der A. femoralis nimmt um 63% ab. Die Herzfrequenz fällt signifikant auf 89% des Ausgangswertes ab. Während der Druckanstieg 28,3 $\pm$ 2,3 sec. nach Bolusinjektion eintritt ist die Bradykardie bereits nach 15,4 $\pm$ 2,2 sec. zu beobachten. Die Differenz Δ t ist mit + 13,0 $\pm$ 3,4 sec. signifikant ($p<0.001$; Abb. 6, 7 und 9).

b) bei konstantem Aortenmitteldruck

Die Abbildungen 5, 6, 7 und 9 sowie die Tabelle geben die Ergebnisse dieser Versuche wieder:

Im Mittel führen 20 µg/kg Xylometazolin bei Injektion in die A. carotis bei experimentell konstant gehaltenem mittlerem Aortendruck wiederum zu einer Verkleinerung der Blutdruckamplitude und einer Abnahme des linksventrikulären Systemdruckes. Die Herzfrequenz sinkt um 7% ab. Die Zeitdifferenz zwischen Auftreten des systolischen Blutdruckabfalls (t_P = 28,2 $\pm$ 3,4 sec.) und der Bradykardie (t_B = 24,2 $\pm$ 4,2 sec.) beträgt Δ t = 4,0 $\pm$ 2,7 sec. und ist nicht signifikant.

Abb.4:

Auszug aus einer Originalregistrierung, Aortenmitteldruck unbeeinflußt, Injektion von 20 µg/kg Xylometazolin in die A. carotis (↓)

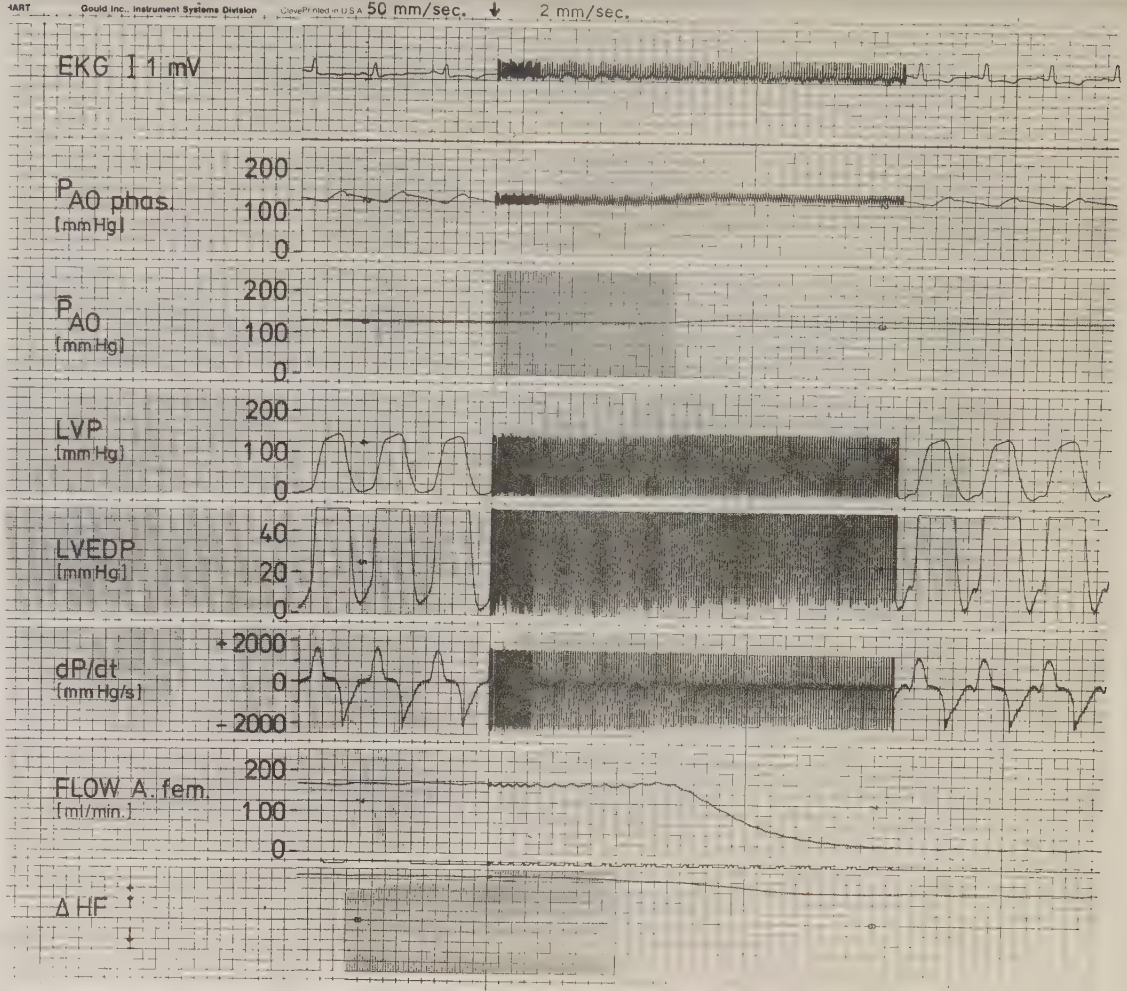
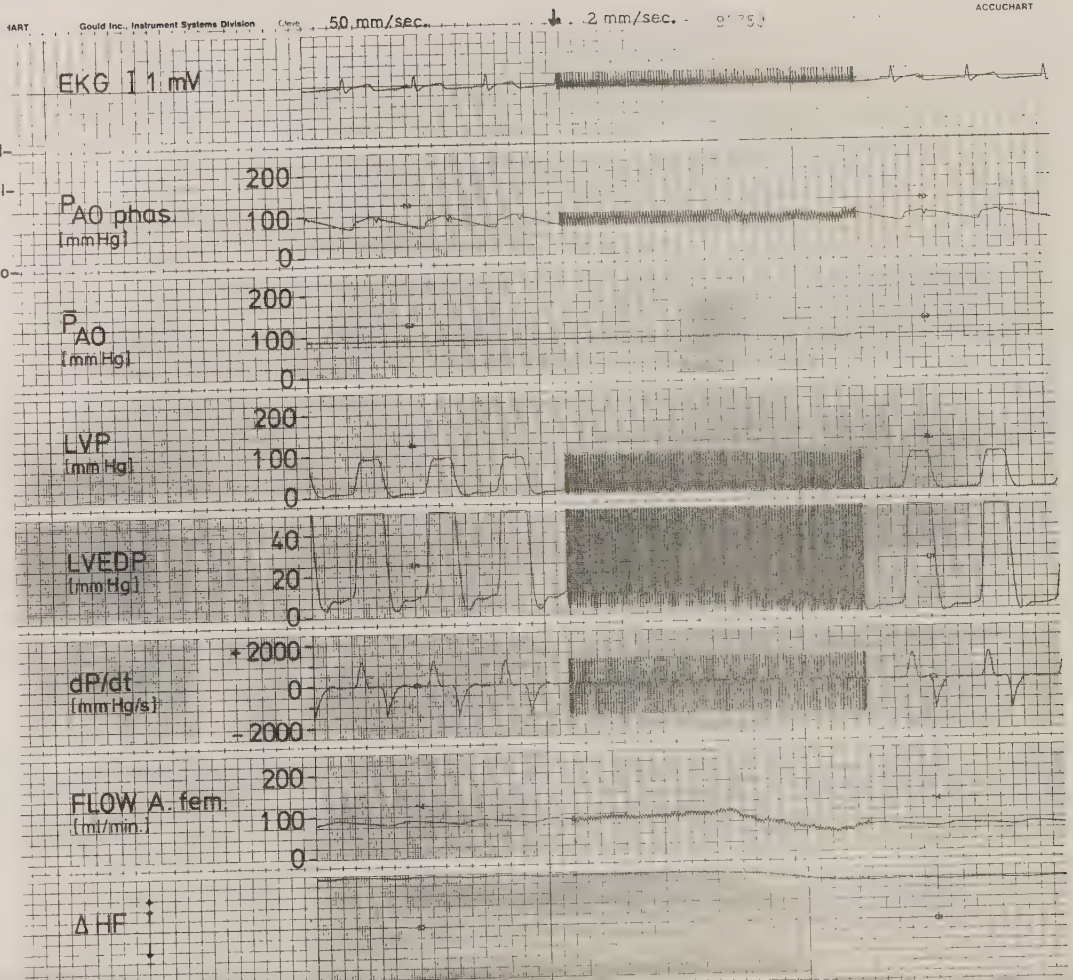


Abb.5:

Auszug aus einer Original-registrierung, Aortenmitteldruck konstant, Injektion von 20 µg/kg Xylometazolin in die A. carotis (↓)



DISKUSSION

Die vorgelegten Ergebnisse stimmen was die hämodynamischen Veränderungen betrifft mit Mitteilungen in der Literatur überein (2,8,9,11,14). Unterschiedlich hingegen sind die Angaben über das zeitliche Auftreten eines negativ chronotropen Effektes. Gerade aber eine zeitliche Differenzierung könnte eine genauere Analyse darüber erlauben, ob der Wirkungsmechanismus von Xylometazolin über eine Stimulierung zentraler und / oder peripherer α-Rezeptoren erfolgt. Deshalb wurde zur genaueren Beurteilung des zeitlichen Verhaltens der Herzfrequenzänderung in einigen Experimenten der Carotissinusreflex ausgeschaltet, indem mittels eines extracorporalen Windkessels der mittlere Aortendruck konstant gehalten werden konnte.

Walkenhorst et al. (14) fanden bei Gabe von Xylometazolin an narkotisierten Hunden einen negativ chronotropen Effekt von bis zu 20% gegenüber den Kontrollmessungen. Genaue Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Bradykardie wurden jedoch nicht gemacht.

Struyker Boudier et al. (8) vermuteten als möglichen Ort einer zentralen α-Wirkung von Imidazolinen den Hypothalamus. Durch einen stereotaktisch in den Hypothalamus bzw. die präoptische Region von Ratten eingebrachten Katheter wurde Xylometazolin direkt unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke injiziert. Dabei konnte nach Dosen bis zu 100nmol keine negativ chronotrope Wirkung nachgewiesen werden. Das Ausbleiben einer Bradykardie wurde auf das Fehlen eines N-Atoms zwischen der Imidazolin- und der Phenylgruppe zurückgeführt, da beispielsweise Tramazolin, Clonidin oder auch Tetrahydrozolin durchaus eine Bradykardie auslösen konnten. In einer anderen Studie (9) konnte eine hypotensive Wirkung von Xylometazolin auch nicht nachgewiesen werden.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß der Aortenmitteldruck nach einer Bolusinjektion von 20 µg/kg Xylometazolin in die V. femoralis sowohl bei experimentell konstant gehaltenem Aortenmitteldruck als auch unter unkontrollierten Kreislaufbedingungen im Mittel mindestens 11 sec. früher anstieg als bei Injektion in die A. carotis. Der Druckanstieg ist Ausdruck einer peripheren α-Wirkung. Unterstellt man, daß die nach Druckanstieg entstehende Bradykardie über den Carotissinusreflex vermittelt wird, befindet sich im Falle der Injektion in die V. femoralis die nach Druckanstieg auftretende Bradykardie im Einklang mit der Theorie, zumal sie unter allen Versuchsbedingungen konstant später auftrat.

Anders die Ergebnisse bei Injektion in die A. carotis. Die Wirksubstanz hat bei Injektion in die A. carotis durch das intracranielle Gefäßbett mit seinen Kapillaren einen längeren Weg bis zum arteriellen Schenkel des Körperkreislaufes zurückzulegen als von der V. femoralis. Bei vergleichsweise längerer Kreislaufzeit als nach Injektion in die Vene führte die Injektion schon vor einem Druckanstieg zu einer Bradykardie. Eine Wirkung über den Carotissinusreflex kann hier ausgeschlossen werden, da der Katheter zur Injektion oberhalb des Carotissinus eingeführt und die A. carotis unterbunden wurde. Außerdem fanden sich auch unter konstanten Druckbedingungen gleiche Verhältnisse. Die Möglichkeit einer negativ chronotropen Wirkung allein durch das Flüssigkeitsvolumen wurde ausgeschlossen, da eine Injektion selben Volumens NaCl keinerlei Wirkung zeigte.

Aufgrund der hier vorliegenden Untersuchungen neigen wir zu der Annahme, daß ein zusätzlicher Wirkort für Xylometazolin im Versorgungsgebiet des intracraniellen Gefäßsystems postuliert werden muß.

Zur Begründung und zur Differenzierung direkt myocardialer und intracranieller Angriffspunkte sei folgendes ausgeführt:

Unterstellt man, die Bradykardie sei myokardialer Natur, ist folgendes entgegenzuhalten:

1) Unter Ausschaltung des Carotissinusreflex tritt die Bradykardie nach Injektion in die A. carotis mehr als 2 sec. früher auf als bei Injektion in die V. femoralis, obwohl die Passage im intracraniellen Gefäßbett länger dauert.

2) Da sowohl unter labilen als auch unter konstanten Druckverhältnissen der Druckanstieg zur gleichen Zeit erfolgt müßte man erwarten, daß es im Auftreten der Bradykardie auch keinen Zeitunterschied gibt. Die Differenz beträgt jedoch fast 10 sec.! Unter diesen Gesichtspunkten ist die Hypothese einer ausschließlich myokardial bedingten negativ chronotropen Wirkung abzulehnen.

Die Ablehnung dieser Hypothese wird durch folgende Tatsache unterstützt:

Unter allen Versuchsbedingungen tritt bei Injektion von Xylometazolin in die V. femoralis die Bradykardie nach dem Druckanstieg auf. Wertet man den Druckanstieg als periphere α-adrenerge Wirkung, muß die Wirksubstanz notwendigerweise vorher das Myokard passieren, könnte dort also eher eine Bradykardie auslösen.

Die Tabelle zeigt die in ihren Ausmaßen fast identischen Veränderungen der gemessenen Parameter, insbesondere den negativ chronotropen Effekt (der sich zeitlich unterscheidet), den negativ inotropen Effekt sowie die arterielle Hypotension unter Ausschaltung des Carotissinusreflex'.

Ein weiterer wichtiger Befund ist die Tatsache, daß bei Injektion in die V. femoralis vor und nach Ausschalten des Carotissinusreflex' nur ein sehr geringer Zeitunterschied in der Aufeinanderfolge von Druckanstieg und Bradykardie besteht.

Das bedeutet, daß der Carotissinusreflex im akuten Stadium eine untergeordnete Rolle spielen könnte. Da in den Versuchen die Herzfrequenz bis zum steady state über längere Zeit progredient absank, könnte hier die Wirkung über den Carotissinusreflex ihre wesentliche Bedeutung haben.

Schließt man als Ursache für den negativ chronotropen Effekt eine rein myokardiale wie auch eine alleinige Wirkung über den Carotissinusreflex aus, stellt sich die Frage nach einem zusätzlichen Wirkort. Dieser Ort muß gemäß den Versuchsergebnissen im Bereich des intracraniellen Gefäßbettes bzw. den dadurch versorgten Hirnstrukturen gelegen sein. Bislang sind Hypothalamus und präoptische Region Mittelpunkt des größten Interesses. Dieser Ort könnte auch zur Erklärung des Wirkungsmechanismus' von Xylometazolin herangezogen werden. So ist es beispielsweise denkbar, daß dort über spezifische Rezeptoren eine Art Feineinstellung des Carotissinusreflex' erfolgt. Möglicherweise gibt es auch bezüglich der negativ inotropen Wirkung ein den Vagus modulierendes Regulativ.

Die Vermutung einer zentralnervösen Regulation wird unterstützt durch die Tatsache, daß in Versuchen mit Vagusdurchtrennung weder eine entsprechende Bradykardie noch eine Wirkung über den Carotissinusreflex gefunden wurde.

Zusammenfassung

An 9 narkotisierten Hunden wurde Xylometazolin als Bolus in einer Dosis von 20 µg/kg in die A. carotis bzw. V. femoralis injiziert. In einigen Experimenten wurde zusätzlich der arterielle Mitteldruck durch Zwischenschaltung eines Windkessels konstant gehalten. In allen Versuchen kam es zu einer Bradykardie, die bei konstantem Aortenmitteldruck (Ausschaltung des Carotissinusreflex') geringer ausgeprägt war.

Nach intravenöser Injektion von Xylometazolin kam es 16 $\pm$ 2,2 sec. (n =7), und in den Versuchen mit konstant gehaltenem Aortenmitteldruck 10 $\pm$ 2,7 sec. (n = 7) nach Anstieg des Aortenmitteldruckes zu einer Bradykardie.

Bei Injektion von Xylometazolin in die A. carotis setzte die Bradykardie im Mittel 13 $\pm$ 3,4 sec. (n = 10) , unter konstanten hämodynamischen Bedingungen 4 $\pm$ 2,7 sec. (n = 11) vor dem Anstieg des Aortenmitteldruckes ein.

Die Versuchsergebnisse lassen vermuten, daß die auftretende negativ chronotrope Wirkung von Xylometazolin und damit auch der zu beobachtende Blutdruckabfall nicht ausschließlich über die Wirkung dieser Substanz auf kardiale oder periphere α-Rezeptoren erklärt werden kann. Es besteht vielmehr Grund zu der Annahme der Existenz zentralnervöser α-Rezeptoren, die auf Xylometazolin reagieren und in die Regulation der Hämodynamik hinsichtlich der Herzfrequenz eingreifen.

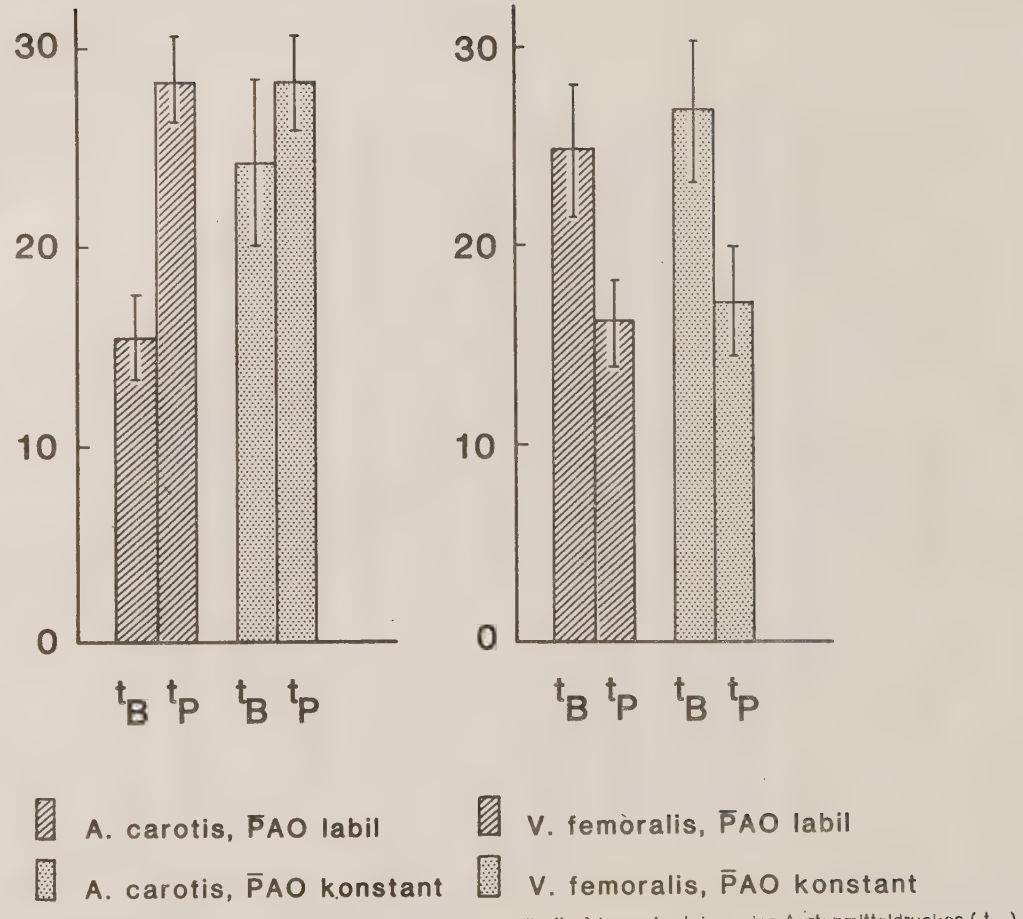


Abb.6: Zeitintervalle bis zum Auftreten der Bradykardie (t_B) bzw. Anstelgen des Aortenmitteldruckes (t_P) in sec. (± SEM) nach 20 µg/kg Xylometazolin per Bolus

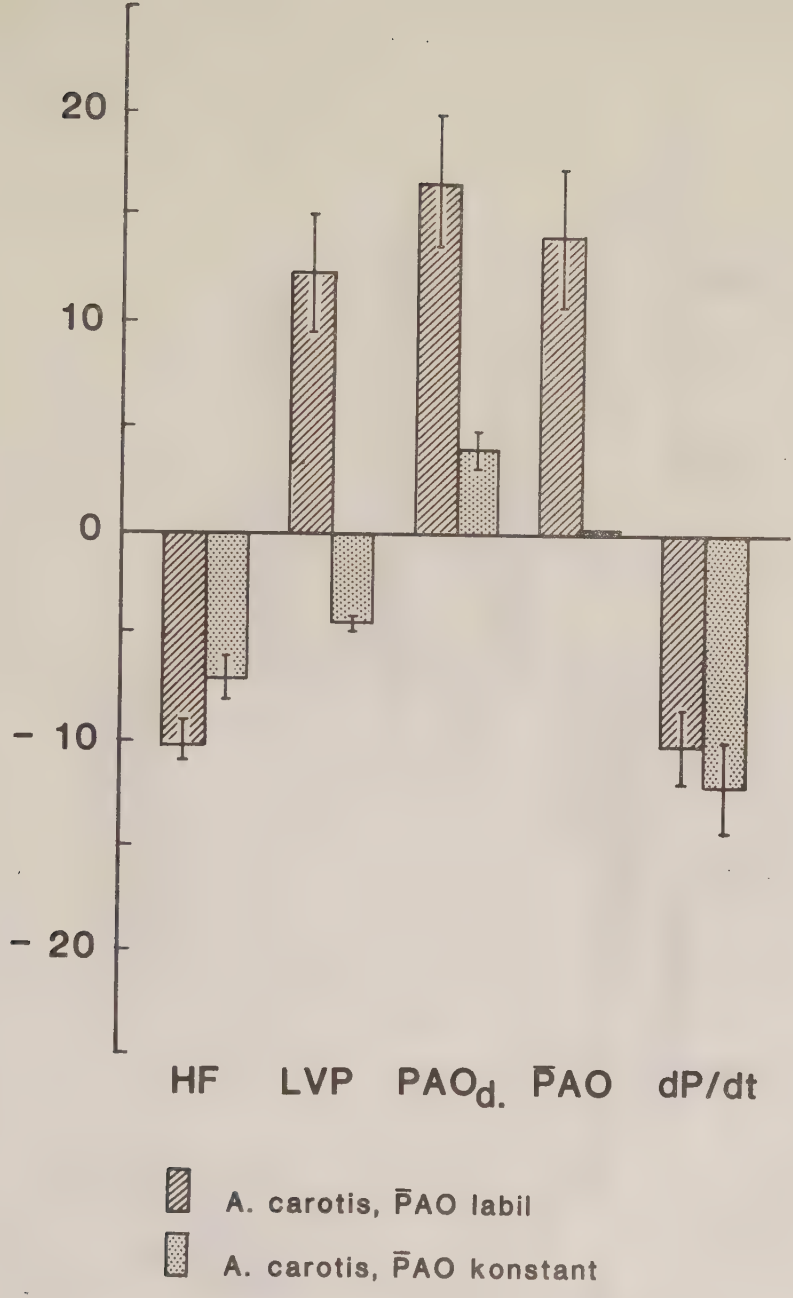


Abb.7: Änderungen der gemessenen Parameter in % des Kontrollwertes (± SEM) nach 20 µg/kg Xylometazolin per Bolus

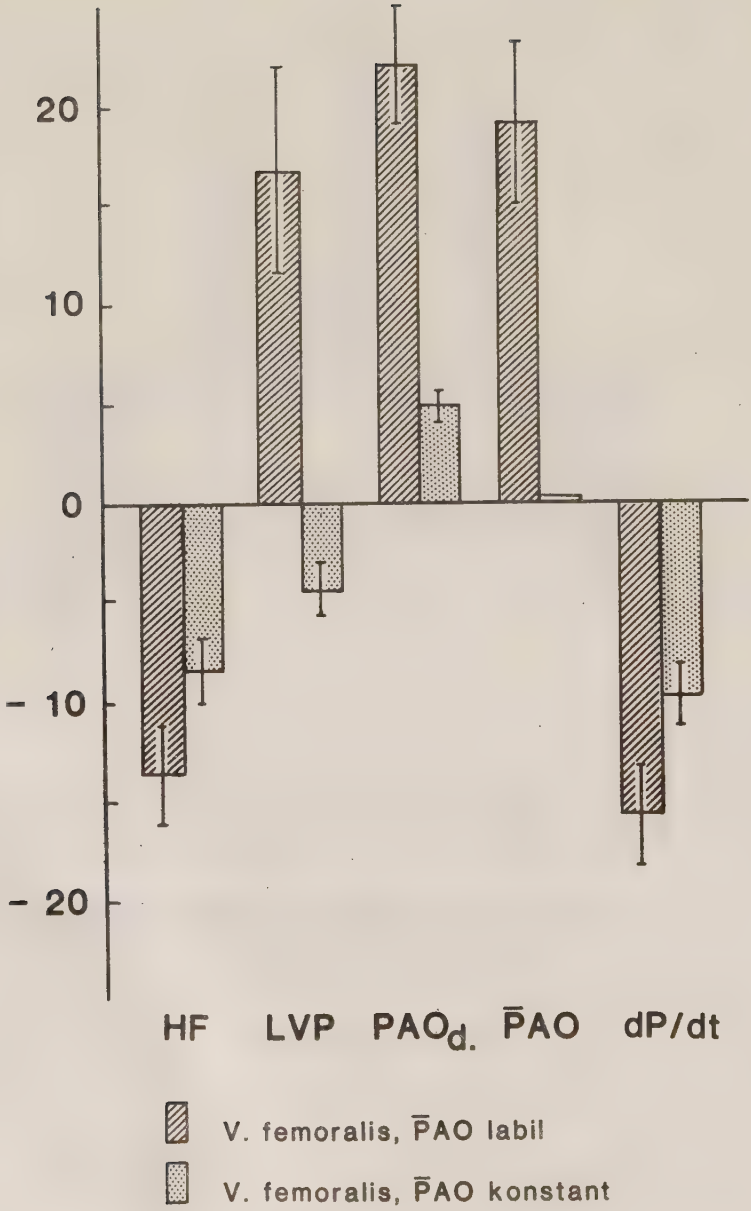
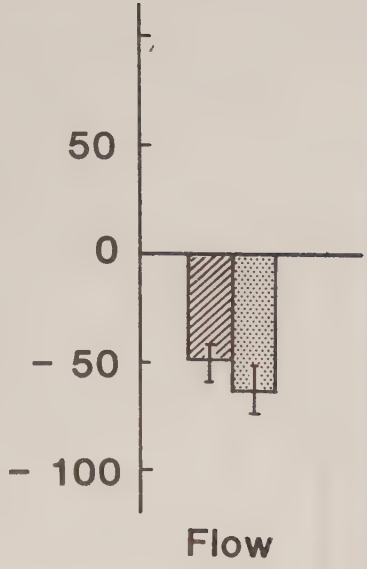
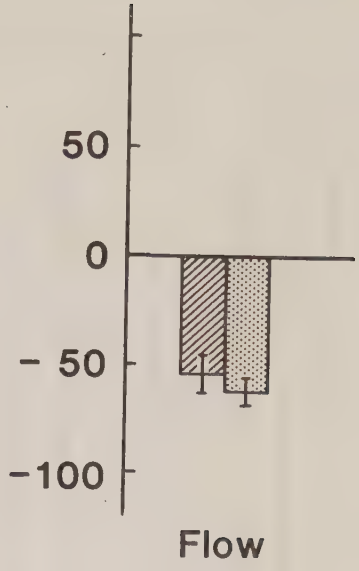


Abb.8: Änderungen der gemessenen Parameter in % des Kontrollwertes

(± SEM) nach 20 µg/kg Xylometazolin per Bolus





A. carotis, $\bar{P}AO$ labil

A. carotis, $\bar{P}AO$ konstant

V. femoralis, $\bar{P}AO$ labil

V. femoralis, $\bar{P}AO$ konstant

Abb.9: Änderungen der gemessenen Parameter in % des Kontrollwertes (± SEM) nach 20 µg/kg Xylometazolin per Bolus

Literatur

1 Kolodny, A. Lewis: Ba-11391 (Otrivin), a New Imidazoline Vasoconstrictor with Lessened Side Effects
Antibiotic Medicine & Clinical Therapie, VI/8, 452-456, (1959)

2 Mujić, M., van Rossum, J.M.: Comparative pharmacodynamics of sympathomimetic imidazolines; studies on intestinal smooth muscle of the rabbit and the cardiovascular system of the cat
Arch. int. pharmacodyn. 155, 432-449, (1965)

3 Reinhardt, D., Walkenhorst, R., Arnold, G.: Identifications of histamine H_1- and H_2-receptors by means of mepyramine, cimetidine and theophylline in the cardiovascular system of the dog
Agents actions 10, 152-156, (1980)

4 Reinhardt, D., Walkenhorst, R., Arnold, G.: Vergleichende Untersuchung der Wirkung von Dopamin und Dobutamin auf das Herz- und Kreislaufsystem narkotisierter Hunde
(in Schaper, Gattiker, Bielfeld: Dobutamin; Urban & Schwarzenberg, Gilching b. München, 1980)

5 Starke, K.: Alpha sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart
Arch. pharmacol. 274, 18-45, (1972)

6 Starke, K.: Influence of α-Receptor Stimulants on Noradrenaline Release
Naturwissenschaften 58,420, (1971)

7 Starke, K.: Influence of Extracellular Noradrenaline on the Stimulation-Evoked Secretion of Noradrenaline from Sympathetic Nerves: Evidence for an α-Receptor-Mediated Feed-Back Inhibition
Naunyn - Schmiedebergs Arch. pharmacol. 275, 11-23, (1972)

8 Struyker Boudier, H., de Boer, J., Smeets, G., Lien, E.J., van Rossum, J.: Structure activity relationships for central and peripheral alpha adrenergic activities of imidazoline derivates
Life sciences 17, 377-386, (1975)

9 Struyker Boudier, H., Smeets, G., Brouwer, G., van Rossum, J.: Central and peripheral alpha adrenergic activity of imidazoline derivatives
Life sciences 15, 887-899, (1974)

10 Timmermans, P.B.M.W.M., Fluitman, P.H.M., Mackaay, J.C.J. and van Zwieten, P.A.: Hypotensive and Bradycardic Effects of Classical Alpha-Sympathicomimetic Drugs upon Intravenous Administration to Pentobarbitone-Anaesthetized Rats
Arch. int. Pharmacodyn. 231, 98-103, (1978)

11 Timmermans, Pieter, B.M.W.M., van Zwieten, P.A.: Correlations Between Central Hypotensive And Peripheral Hypertensive Effects Of Structurally Dissimilar Alpha-Adrenoreceptor Agonists
Life Scieces, 28, 653-660, (1980)

12 Wagner, J., Reinhardt, D.: Characterization of the adrenoreceptors mediating the positive ino- and chronotropic effect of Phenylefrine on isolated atria from guinea pigs and rabbits by means of adrenolytic drugs
Arch. pharmacol. 282, 295-306, (1974)

13 Wagner, J, Endoh, M., Reinhardt, D: Stimulation by phenylefrine of adrenergic alpha- and beta-receptors in the isolated perfused rabbit heart
Arch. pharmacol. 274, 307-310, (1974)

14 Walkenhorst, R., Reinhardt, D., Arnold, G.: Differentiation of cardiac and peripheral alpha- and beta-adrenergic responses to Dobutamine, Etilefrine and Xylometazoline in dogs
Pharmacology 22, 294-304, (1981)

Lebenslauf

Als erster von drei Söhnen der Eheleute Hans und Erna Köhnke wurde ich am 10.02.54 in Düsseldorf geboren.

Von 1960 bis 64 besuchte ich die Volksschule, anschließend das Rethel - Gymnasium in Düsseldorf, an dem ich 1972 das Abitur machte.

Von Januar 1973 bis September 1978 arbeitete ich als Krankenpfleger, im Februar 1976 machte ich das Staatsexamen in der großen Krankenpflege.

Von Oktober 1973 bis Januar 1975 leistete ich meinen Zivildienst ab.

Im Wintersemester 1977/78 nahm ich das Studium der Medizin auf. Nun absolviere ich das " Praktische Jahr " und werde im Oktober den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegen.

Düsseldorf, den 04.07. 83

(Jürgen Köhnke)